

精神病患者における水中毒発生機序に関する研究

奈良県立医科大学精神医学教室

岸 本 年 史

A STUDY ON THE OCCURRENCE OF WATER INTOXICATION IN PSYCHOTIC PATIENTS

TOSHIFUMI KISHIMOTO

Department of Psychiatry, Nara Medical University

Received May 31, 1989

Summary: The present study was designed to elucidate the mechanism of water intoxication, which occurs almost exclusively in patients with chronic psychosis.

1) Animal experiments: Twelve rabbits were given neuroleptics for eight weeks. From measurement of arginine-vasopressin (AVP) secretion response to varied osmotic stimuli, it was suggested that chronic neuroleptics administration might raise the sensitivity of AVP secretion response.

2) Clinical study: In seventeen chronic schizophrenic patients with hyponatremia and sixteen chronic schizophrenic patients without hyponatremia, the manner of AVP secretion was investigated. In both the schizophrenic groups plasma AVP was secreted even below 270 mOsm/kg osmolality. Sensitivity of AVP secretion response to osmolality was decreased in schizophrenic patients, regardless of the presence of hyponatremia.

3) From these results, it is postulated that primary low sensitivity of osmoreceptor and secondary renal hypersensitivity to AVP could cause "hypovasopressinemic antidiuresis (SIADH)", further linked with the occurrence of water intoxication in schizophrenic patients.

Index Terms

schizophrenia, water intoxication, arginine-vasopressin, SIADH

I 緒 言

慢性の精神疾患患者に、強迫的多飲の結果、水中毒が発生することは、広く知られるところとなっている^{1)~5)}。この死にも至りうる症状群は、低ナトリウム血症と運動失調から痙攣ないし非可逆性昏睡に亘る多彩な神経学的症状で特徴づけられるが、いまだにその発生機序について充分な解明はなされていない。単なる多飲だけで重篤な低 Na 血症を惹起することは稀有と考えられるため、何らかの水分排泄に関わる障害の関与が想定され、この障害を抗利尿ホルモン分泌不適合症候群 (SIADH) と関係づけた報告^{6)~10)}があり、さらには SIADH の発症に抗

精神病薬の投与が関与しているとの推定^{11)~17)}もなされている。しかし、現在なお抗利尿ホルモン分泌異常および抗精神病薬投与の影響について、一定の結論はえられていない。

著者ら¹⁸⁾が行った奈良県下の精神科入院患者 1176 名を対象にした水中毒の病態である低 Na 血症についての疫学的調査では、全体の 9.8% に低 Na 血症が認められた。また、その発生要因を検討したところ、精神疾患の若年発病、長期の罹病期間および長期入院の各要因が統計的に有意であった。このことは生物学的脆弱性、疾患の慢性化、抗精神病薬の長期投与が低 Na 血症の発生に関与している可能性を示唆している。そこで、著者

はまず水中毒発生に抗精神病薬の及ぼす影響を知る目的で、動物実験を行い、ウサギを用いて抗精神病薬の長期投与が血清浸透圧—血漿アルギニンバゾプレッシン (AVP) の水分調節系に与える影響を検討した。一方、血清浸透圧の変化に対する AVP 分泌感度は、個人によって再現性が高く遺伝的に規定されているという報告¹⁹⁾もあることから、著者は、次に精神病患者における水中毒発生機序を明らかにする目的で臨床研究を行った。つまり、入院中の慢性精神分裂病患者を水中毒の病態である低 Na 血症の有無により 2 群に分け、その AVP 分泌動態について比較検討した。さらに、SIADH 発症機序についても併せて考察を加えた。

II 動物実験

〔方法〕

1. 実験動物と薬物投与方法

ケアリー (大阪市) より購入した日本白色種の雄ウサギを用い、定温定湿の飼育室内で 14 日間飼料 (ケアリー RG1) と水を自由に摂取させた後、本実験に供した。ウサギ 12 羽をハロペリドール (2 mg/kg/day) 投与群とクロルプロマジン (10 mg/kg/day) 投与群の 2 群に分け、それぞれ 1 日 1 回、連日 8 週間、筋肉内注射した。

2. 採血時の条件と血液の処置

注射開始前を対照群とし、この対照群および薬物投与 2, 4, 8 週間のものについて、絶食 (30 時間) 後、自

由飲水時、胃管チューブを用いて水 (30 ml/kg) の経口負荷 90 分後の 3 状態で、耳静脈より採血 (約 7 ml) した。採血後直ちに、血液の一部 (約 4 ml) は、氷冷した EDTA・2 Na を含む遠沈管に移し、4℃、3000 回転、20 分間遠沈し、えた血漿を -20℃ で保存し、AVP 測定に供した。残りの血液 (約 4 ml) は、同様遠心し、分離した血清を浸透圧および Na の測定に供した。

3. 測定方法

血漿 AVP の測定は、Waters Sep-Pak C₁₈ カートリッジを用いて抽出したのち、三菱油化製キットを用いてラジオイムノアッセイ²⁰⁾にて、採血後 1 月以内に行った。測定感度は 0.06 pg/ml、回収率は 87.3—98.4% であった。測定値は回収率で補正した。血清浸透圧は Fiske オズモメーター OS 型を用いて氷点降下法で測定した。また血清 Na 濃度は日立蛍光光度計 205 型を用いて蛍光光度法にて測定した。

〔結果〕

1. 対照群と抗精神病薬 8 週間投与群との比較

絶食、自由飲水および水負荷によって血清浸透圧を種々に変化させた時の AVP 分泌動態を、抗精神病薬投与前 (対照群) と抗精神病薬投与群で検討した結果を、横軸 (X 軸) に血清浸透圧をとり、縦軸 (Y 軸) に血漿 AVP 濃度をとり Fig. 1 に示す。対照群 (Fig. 1A) では、血清浸透圧 (X mOsm/kg) と血漿 AVP (Y pg/ml) は正の相関関係 ($r=0.46$) を示し、その回帰直線は $Y =$

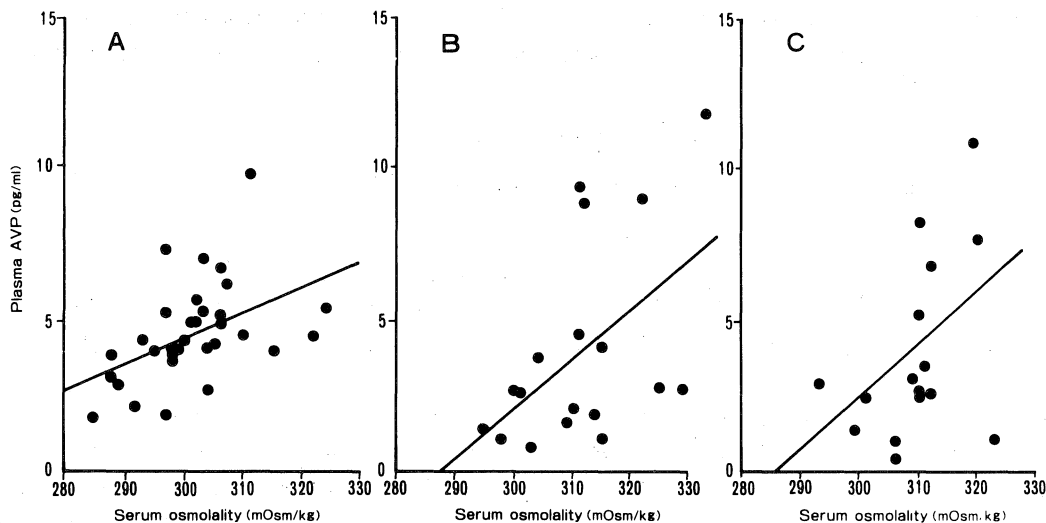


Fig. 1. The relationship of plasma AVP to serum osmolality before and after 8 weeks-administration of neuroleptics.
A; Control B; Haloperidol C; Chlorpromazine

0.084 (X-248) (Table 1) で表わされる。回帰直線の勾配は浸透圧の変化に対する AVP の分泌感度を示し、X 切片は AVP 分泌始動浸透圧閾値を示すと考えられる。血清 Na 値と血漿 AVP とにも同様の関係があった。抗精神病薬 8 週間投与群 (Fig. 1. B, C) についても、血清浸透圧と血漿 AVP は相関関係を維持していた。さらに、抗精神病薬投与群では、対照群に比して回帰直線の勾配が増加し、血清浸透圧の変化に対する AVP 分泌感度が高くなる傾向が認められた。すなわち、抗精神病薬の慢性投与は血清浸透圧に対する AVP 分泌感度を高めることが示された。

2. 抗精神病薬投与群の経過

抗精神病薬投与群でえられた相関係数と回帰直線の経時的な変化を Table 1 に示した。勾配についてみると、ハロペリドール群では投与 2 週後から徐々に増加する傾向にあった。一方、クロルプロマジン群では投与 4 週後

まではかわらないが、8 週後ではハロペリドール群とほぼ同程度に増加した。浸透圧閾値については一定の傾向が認められなかった。

3. 退薬 8 週後

抗精神病薬退薬 8 週後の結果を Fig. 2 に示す。ハロペリドール群、クロルプロマジン群 (Fig. 2. B, C) とともに回帰直線の勾配および X 切片は対照群 (Fig. 2. A) と同位置に復した。これらの知見から、ウサギにおいて抗精神病薬の慢性投与は血清浸透圧に対する AVP 分泌感度を高める効果があり、またこの効果は可逆的であることが示唆された。

Ⅲ 臨床研究

動物実験の結果に基づき、水中毒の病態である低 Na 血症を呈する慢性精神分裂病患者と低 Na 血症を呈さない慢性精神分裂病患者とについて、その AVP 分泌動態を比較検討した。

〔対象〕

奈良医大病院および関連 2 施設に入院中の、最近 1 ケ月以内に低 Na 血症を呈した精神分裂病患者 17 名、および低 Na 血症を呈していない対照精神分裂病患者 16 名を対象とした。その臨床概要を Table 2 に示す。診断は、DSM III に拠った。なお、起立性低血圧および心、腎、肝、内分泌疾患の認められるものは、対象に含めていない。患者には研究の趣旨を説明し、同意を得た。

〔方法〕

1. 採血時刻

Table 1. The relationship of plasma AVP to serum osmolality under different conditions

Duration	Haloperidol	Chlorpromazine
2W	$y=0.120 (x-269)$ $r=0.37$	$y=0.082 (x-256)$ $r=0.55$
4W	$y=0.124 (x-251)$ $r=0.38$	$y=0.083 (x-243)$ $r=0.30$
8W	$y=0.166 (x-288)$ $r=0.52$	$y=0.174 (x-286)$ $r=0.43$

control: $y=0.084 (x-248)$, $r=0.46$

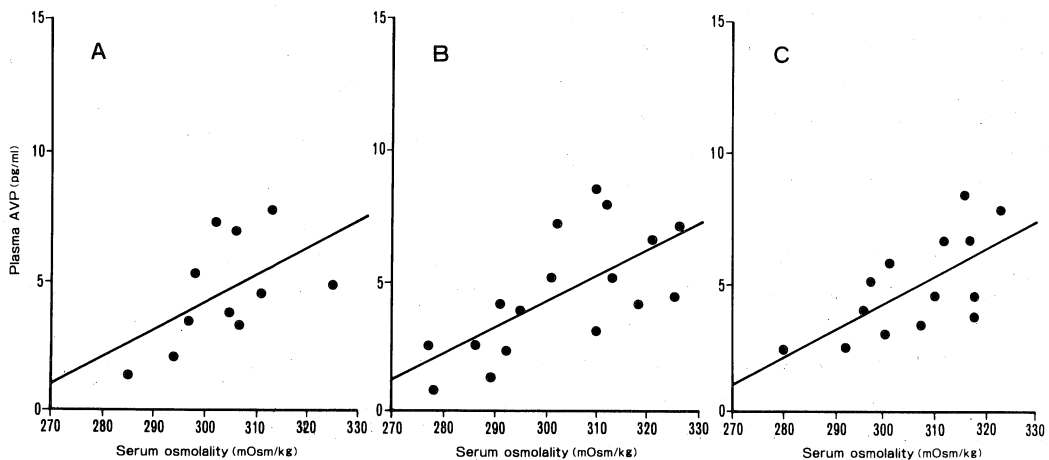


Fig. 2. The relationship of plasma AVP to serum osmolality after 8 weeks-withdrawal of neuroleptics.

(A) Control $y=0.106 (X-261)$, $r=0.54$ (B) Haloperidol $y=0.100 (x-258)$, $r=0.68$ (C) Chlorpromazine $y=0.105 (x-260)$, $r=0.76$

Table 2. Clinical data on the hyponatremic and non-hyponatremic (control) patients

	Hyponatremic patients (N=17)	Control patients (N=16)
Age (yr)	48.33±10.7	34.0±11.1
Sex (M/F)	13/4	13/3
Diagnosis	Schizophrenia	Schizophrenia
Neuroleptic dosage (mg of Chlorpromazine equivalent per day)	887.5±873.7	1531.1±1329.7
Duration of illness (yr)	26.4±9.2	12.3±11.5
Duration of hospitalization (yr)	14.1±10.3	5.8±8.8
Total neuroleptic dosage (x10 ³ mg of Chlorpromazine equivalent)	3042.9±2596	3364.1±5472

自由飲水下で、起床時(6時30分)、日中(14時)、就寝前(20時)の3時点で採血した。喫煙は、採血90分前より禁じたが、投与中の薬剤は継続した。

また、血漿 AVP の正常値を求めるため、健常対象者22名(27.9±5才)について、水(20 ml/kg 体重)の経口負荷を行い、負荷前、負荷後30分および90分に採血した。

2. 測定項目

採血した検体は、動物実験の項の記載と同じ方法によって、血漿 AVP、血清浸透圧、血清 Na 濃度の測定を行なった。

〔結果〕

1. 血清浸透圧と血清 Na 濃度との相関

血清 Na 濃度と血清浸透圧の関係についてえられた結果を Fig. 3 に示す。血清浸透圧とその主要な血清 Na 濃度とのあいだには、低 Na 血症患者群、対照患者群、健常群のいずれにおいても有意な正の相関がえられ、血清浸透圧は血清 Na によって規定されていることが確認された。

2. 血漿 AVP と血清浸透圧の関係

健常群、対照患者群、低 Na 血症患者群での血清浸透圧に対する血漿 AVP 分泌動態についてえられた結果を Fig. 4 に示す。健常群(Fig. 4A)では、水の経口負荷により、血漿 AVP は血清浸透圧の低下とともに減じて、血清浸透圧(X mOsm/kg)と血漿 AVP(Y pg/ml)は有意な正の相関関係($r=0.70$)を示し、その回帰直線は $Y=0.083(X-278)$ で表わされた。対照患者群および低 Na 血症患者群(Fig. 4. B, C)については、血清浸透圧と血漿 AVP とはそれぞれ有意な相関関係($r=0.35$, $r=0.48$)を示し、それらの回帰直線は、それぞれ

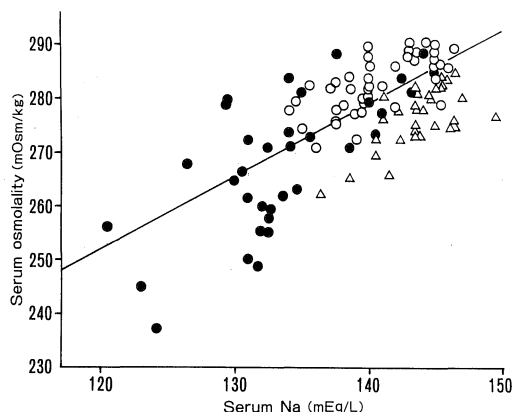


Fig. 3. The relationship of serum osmolality to serum sodium level.

○; Normal controls △; Control patients
●; Hyponatremic patients

$Y=0.031(X-225)$, $Y=0.09(X-227)$ で表わされた。また、健常群の正常下限 270 mOsm/kg 以下の低血清浸透圧域でも、対照患者群および低 Na 血症患者群では、血漿 AVP は測定可能値を示し、AVP が両患者群において不適切に分泌されている可能性が示唆された。さらに、回帰直線の X 切片から、両患者群では AVP 分泌始動浸透圧閾値が低下している可能性も示唆された。

3. 回帰分析の結果

回帰分析を行うと、健常群の回帰直線の勾配と両患者群それぞれとの間に有意の差が認められたが、両患者群間には有意の差は認められなかった。すなわち、低 Na 血症患者群および対象患者群の血清浸透圧の変化に対する

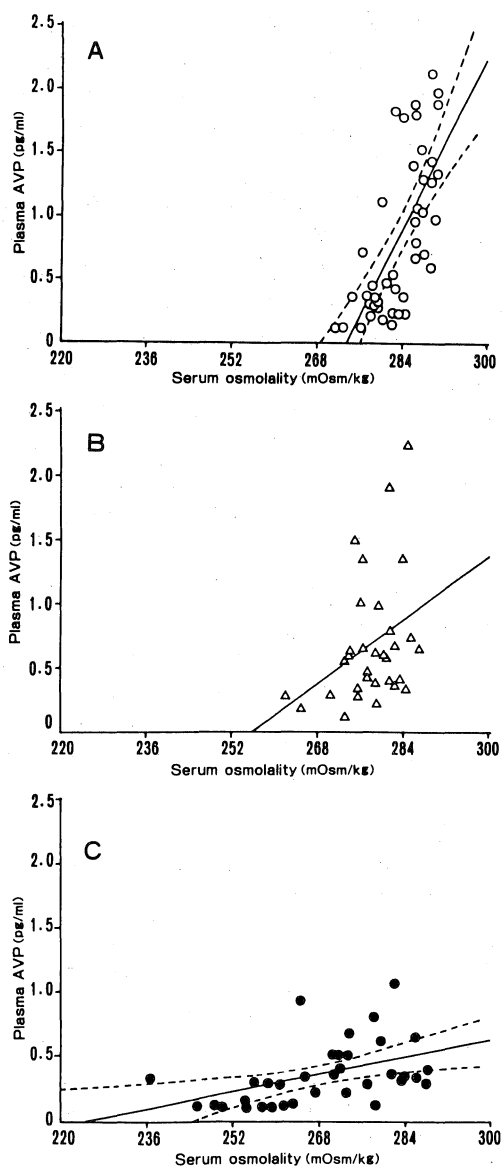


Fig. 4. The relationship of plasma AVP to serum osmolality.

(A) Normal controls (B) Control patients (C) Hyponatremic patients

血漿 AVP の分泌感度は、特に低 Na 血症患者群において、健常群に比して有意に低いことが明らかにされた。

IV 考 察

1. 水中毒発生機序に関連して

今回の臨床研究において、低 Na 血症の存在の有無にかかわらず、精神分裂病患者群では血清浸透圧の変化に対する AVP 分泌感度が低下していることが明らかにされた。体液浸透圧調節系では、視床下部の下垂体分泌細胞の近傍に存在する osmoreceptor が、わずかな Na や他の溶質の変化を感受し、この情報に関する信号が口渴感と AVP 分泌を刺激する。血清浸透圧の変化に対する AVP 分泌の勾配は、この osmoreceptor の感受性を示し個人差があるとされている。この感度は、加齢により幾分の上昇がある²¹⁾が、再現性が高く各個人においては一定し、遺伝的に規定されていると考えられている¹⁹⁾。

今回のウサギを用いた実験結果では、抗精神病薬の慢性投与は、AVP 分泌感度を上昇させることが示された。しかし、臨床研究の対象患者は、すべて抗精神病薬による治療を長期に亘って受けているにもかかわらず、その AVP 分泌感度は低下していた。人体に対する抗精神病薬の慢性投与が体液浸透圧調節系に与える影響、および抗精神病薬と水中毒発症との因果関係も明らかでない。たとえば、抗精神病薬投与量の減量で多飲を呈する患者に水中毒が発生したという報告²²⁾や、抗精神病薬投与が SIADH を惹起する直接的因果関係を想定する報告^{11)~15)}や、逆にその関係を否定する報告²³⁾²⁴⁾がみられる。また健常成人に対するハロペリドールの急性投与では、血漿プロラクチンは急峻な上昇が認められるが、血漿 AVP は変化を示さないという報告²⁵⁾もみられる。さらに、水負荷試験に関する従来の報告¹⁴⁾²⁸⁾も一致していない。ところで、著者の結果によると、抗精神病薬の慢性投与は、osmoreceptor の感受性を高めると予想されるので、臨床研究で明らかにされた低 Na 血症患者群および対照患者群での低下した AVP 分泌感度は、抗精神病薬の慢性投与の影響ではなくて、むしろ遺伝を含む生物学的要因により規定されていると推察される。

本研究で、低 Na 血症患者群および対照患者群において、270 mOsm/kg 以下の低浸透圧域で、AVP が低濃度ではあるが、不適切に分泌されていることが確認された。AVP 放出を刺激する喫煙²⁶⁾は、多飲と低 Na 血症を呈する精神分裂病患者で水分排泄障害の一因に想定されている²⁾²⁷⁾²⁸⁾。しかし、本研究では採血の 90 分前に喫煙は禁じられたので、その影響は除外できる²⁹⁾。低浸透圧域での不適切な AVP 分泌は、osmoreceptor の感受性が低いため浸透圧の情報を充分感受できない結果、AVP 分泌の抑制が不十分になり生じたと考えられる。水中毒の予防および治療は、水制限が基本であり奏効するが、低血清浸透圧があり、AVP 分泌が確認され、水制限をすることにより自由水の摂取を減らせば低 Na 血症の改善する

状態は、臨床的には SIADH に準じた状態であると指摘できる。

Hariprasad ら⁹⁾は、水中毒での AVP 分泌動態として “reset osmostat” (Zerbe ら³⁰⁾の SIADH 分類 Type B) を想定し、浸透圧変化に対する AVP 分泌反応は維持されたまま、その分泌始動閾値が低浸透圧域に再設定されているとしたが、低浸透圧域での AVP 分泌は、osmoreceptor の低感受性のための分泌抑制不全の結果であり、AVP 分泌始動閾値の低下は、むしろみかけ上のものであると思われる。Goldman ら³¹⁾は、尿浸透圧と血漿 AVP との相関関係から、多飲および低 Na 血症を呈する精神病患者で AVP に対する腎の感受性亢進を指摘している。Emsley ら³²⁾は、血漿 AVP と水分排泄との関係から、AVP に対する腎の感受性亢進の可能性を示唆している。また、中枢性尿崩症において腎の AVP に対する感受性亢進が報告³³⁾³⁴⁾されているが、両患者群、特に低 Na 血症患者群では、osmoreceptor の低感受性のために浸透圧上昇に対して AVP を充分に分泌できない、つまり慢性的に AVP が低濃度であることが予想されるので、腎の AVP receptor の “up-regulation” が期待される。したがって、精神分裂病患者における低 Na 血症発現については水中毒発生は、遺伝を含む生物学的要因によって規定された一次的な osmoreceptor の低感受性と、それに応じて二次的に生じた腎の AVP に対する感受性亢進が、血中 AVP は低値ながら抗利尿反応が持続する病態 “hypovasopressinemic antidiuresis” (Zerbe ら³⁰⁾の SIADH 分類 Type D) を惹起することによると著者は推論する。

2. osmoreceptor 感受性の意義

強迫的多飲にともなう水中毒発生機序において、osmoreceptor の低感受性が重要であることを明らかにしたが、多飲の原因はいまだ明らかでない。水頭症に多飲と SIADH を合併した症例³⁵⁾から、視床下部の器質的損傷が口渇と AVP 分泌の調節障害を惹起する可能性が示唆されている。飲水中枢は視床下部外側野 (LHA) の脳弓背外側付近であると考えられており、ドーパミンがこの領域の主要な神経伝達物質である。Raskind ら⁹⁾はドーパミンを含む大脳辺縁系の障害が急性精神症状、多飲および SIADH をきたすと想定している。また、イヌの脳室内注入実験から AVP に口渇感刺激作用のあることが確認されている³⁶⁾が、Raskind ら³⁷⁾は、急性不安状態においてより急性精神病患者で AVP が上昇していることを指摘している。幾つかの動物実験で、ドーパミン過剰状態が飲水行動を増強することが確認されている³⁸⁾。多飲をドーパミン過剰状態によるとする推論は、精神分

裂病や遅発性ジスキネジアのドーパミン仮説とも一致する⁹⁾²²⁾³⁹⁾。抗精神病薬の効果はドーパミン受容体遮断作用によるので、多飲がドーパミン過剰状態によるとすれば、多飲にともなう低 Na 血症および osmoreceptor の低感受性は、抗精神病薬に対する反応不良性を示す可能性があることを指摘したい。

また、著者ら⁴⁰⁾は、水中毒患者の CT 像を検討し、水中毒の患者に有意の脳室拡大所見を認めている。これらの所見は精神分裂病病型分類の Crow の二分法⁴¹⁾の II 型に一致する。Crow⁴¹⁾は、II 型を慢性経過、抗精神病薬に対する反応不良性、知能障害、神経症状および脳室拡大所見と関係づけ、その病理過程を脳神経細胞脱落と構造的変化と推定した。多飲と低 Na 血症を II 型の神経症状としてとらえることも可能である⁴²⁾が、さらに、osmoreceptor の低感受性が II 型への罹患性またはその特性を示し、osmoreceptor の感受性が予後の示標となるのではなかろうか。

内因性オピオイドペプチドが飲水行動に関与する可能性もある。ラットでは口渇の調節に μ レセプターが関与することが示されている⁴³⁾。オピオイドアゴニストの結合は低 Na 濃度下で増強されるため、精神病、多飲症および水中毒の患者がオピオイド作用の増強を低 Na 濃度下に求め⁴⁴⁾、一部は “水依存” になる³⁾という推定もある。また、Ripley ら⁴⁵⁾は、水中毒患者の家族歴から、水中毒の素因にアルコール症の遺伝的素因を想定している。このように、多飲の要因は、精神疾患自体の関与、抗精神病薬治療の影響、依存の形成など複雑であり、今後の究明課題である。しかし、多飲にともなう水中毒は、それが致死的なこともあり、精神科領域では極めて重大な問題である。また、精神病の予後の有効な示標がほとんどない現在、osmoreceptor の感受性が予後の有効な示標となる可能性もある。以上より、精神病患者において、AVP と血清浸透圧を同時に測定し、その分泌感度すなわち osmoreceptor の感受性をみることは、臨床的に有意義であろうと思われる。

V 結 語

精神科領域における水中毒発生機序の解明のために動物実験と臨床研究を行った。

1. 動物実験；日本白色種の雄ウサギに抗精神病薬を連日 8 週間、筋肉内投与し、絶食、自由飲水、水負荷などによって血清浸透圧を変化させたときの血漿アルギニンバソプレッシン (AVP) の分泌動態を測定した。

1) 対照群、抗精神病薬投与群のいずれにおいても血清浸透圧と血漿 AVP との間に正の相関関係が認められ

た。

2) 抗精神病薬投与群では、対照群に比して、血清浸透圧の変化に対する AVP 分泌感度が高くなる傾向を示した。

3) 抗精神病薬の慢性投与が血清浸透圧の変化に対する AVP 分泌感度を増加させることが示唆された。

2. 臨床研究：水中毒の病態である低 Na 血症を呈している精神分裂病患者 17 名、低 Na 血症のない対照精神分裂病患者 16 名を対象に、自由飲水下での AVP 分泌動態を測定した。健常対照者 22 名に水を経口負荷し、正常値を求め、AVP 分泌動態を検討した。

1) 健常時、低 Na 血症患者群、対照患者群のいずれにおいても、血清浸透圧と血漿 AVP との間に正の相関関係があった。

2) 健常群の下限值以下の低血清浸透圧域 (270 mOsm/kg 以下) で、低 Na 血症患者群、対照患者群両群に AVP の分泌が認められた。

3) 低 Na 血症患者群、対照患者群では血清浸透圧に対する AVP 分泌感度が有意に低かった。また、低 Na 血症患者群と対照患者群とではこの感度に有意の差はなかった。

4) 動物実験で示された抗精神病薬の慢性投与が浸透圧水分調節系に与える影響は、患者群では確認されなかった。

以上、水中毒発生は、遺伝を含む生物学的要因による一次的な osmoreceptor の低感受性と、それに応じて生じた二次的な腎の AVP に対する感受性亢進が、“hypovasopressinemic antidiuresis (SIADH)” を惹起する可能性が指摘された。また、精神科領域における AVP 分泌感度の測定の有用性が示唆された。

本論文の要旨は、第 28 回日本神経化学会 (1985 年 11 月、熊本)、第 30 回日本神経化学会 (1987 年 10 月、東京)、および第 16 回国際神経精神薬理学会 CINP (1988 年 8 月、ミュンヘン) において発表した。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師井川玄朗教授、ならびに、懇切な御校閲、御教示を賜りました薬理学教室黒河内寛教授、第 2 生理学教室榎泰義教授に深く感謝致します。また、直接の御指導、御鞭達を賜りました平井基陽助教授、ならびに、御協力を賜りました教室諸兄姉に深く感謝致します。

VI 文 献

- 1) Jose, C. J. and Perez-Cruet, J: Am. J. Psychiat. 136: 221, 1979.
- 2) Rosenbaum, J. F., Rothman, J. S. and Murray, G. B.: J. Clin. Psychiat. 40: 287, 1979.
- 3) Steinböck, H.: Fortscr. Neurol. Psychiat. 55: 376, 1987.
- 4) Wetterling, T.: Nervenarzt 58: 625, 1987.
- 5) 納谷敦夫: 精神医学 25: 519, 1983.
- 6) Hariprasad, M. K., Eisinger, R. P., Nadler, I. M., Padmanabhan, C. S. and Nidus, B. D.: Arch. Intern. Med. 140: 1639, 1980.
- 7) Hobson, J. A. and English, J. T.: Ann. Intern. Med. 58: 324, 1963.
- 8) Inoue, K., Tadaï, T., Kamimura, H., Miki, H., Hashimoto, H. and Nakajima, T.: Folia. Psychiat. Neurol. Jpn. 39: 121, 1985.
- 9) Raskind, M. A., Orenstein, H. and Christopher, T. G.: Am. J. Psychiat. 132: 907, 1975.
- 10) 浜副 薫, 小倉佳代子, 原田 豊, 挾間秀文, 西川真理子, 岡崎哲也, 久葉周作, 土江春隆, 杉原寛一郎: 精神医学 26: 1107, 1984.
- 11) Ajlouni, K., Kern, M. W., Tures, J. F., Theil, G. B. and Hagen, T. C.: Arch. Intern. Med. 134: 1103, 1974.
- 12) De Rivera, J. L. G.: Ann. Intern. Med. 82: 811, 1975.
- 13) Matuk, F. and Kalyanaraman, K.: Arch. Neurol. 34: 374, 1977.
- 14) Peck, V. and Shenkman, L.: Clin. Pharmacol. Ther. 26: 442, 1979.
- 15) Rao, K. J., Miller, M. and Moses, A.: Ann. Intern. Med. 82: 61, 1975.
- 16) Sandifer, M. G.: J. Clin. Psychiat. 44: 301, 1983.
- 17) 堀 彰, 永山素男, 島菌安雄: 精神薬療基金年報 15: 325, 1984.
- 18) Kishimoto, T., Hirai, M., Terada, M., Hirao, F., Oribe, H., Shimayoshi, N. and Ikawa, G.: Japan. J. Psychiatr. Neurol. 42: 681, 1988.
- 19) Robertson, G. L., Aycinena, P. and Zerbe, R. L.: Am. J. Med. 72: 339, 1982.
- 20) Hashimoto, H., Fukui, K., Noto, T., Nakajima, T. and Kato, N.: Endocrinol. Japon. 32: 89, 1985.
- 21) Helderman, J. H., Vestal, R. E., Rowe, J. W., Tobin, J. D., Andres, R. and Robertson, G. L.: J. Gerontol. 33: 39, 1978.
- 22) Shen, W. W. and Sata, L. S.: Psychiatr. J. Univ.

1) Jose, C. J. and Perez-Cruet, J: Am. J. Psychiat.

- Ottawa 8 : 154, 1983.
- 23) **Fischman, C. M.:** Ann. Intern. Med. 82 : 852, 1975.
 - 24) **Raskind, M.:** Arch. Gen. Psychiat. 30 : 112, 1974.
 - 25) **Kendler, K. S., Weitman, R. E. and Rubin, R.:** J. Clin. Endocrinol. Metab. 47 : 204, 1978.
 - 26) **Rowe, J. W., Kilgore, A. and Robertson, G. L.:** J. Clin. Endocrinol. Metab. 51 : 170, 1980.
 - 27) **Blum, A.:** JAMA. 252 : 2864, 1984.
 - 28) **Chin, W. W., Cooper, D. S., Crapo, L. and Avruch, J.:** Clin. Res. 24 : 625A. abstract, 1976.
 - 29) **Husain, M. K., Frantz, A. G., Ciarochi, F. and Robinson, A. G.:** J. Clin. Endocrinol. Metab. 41 : 1113, 1975.
 - 30) **Zerbe, R., Stropes, L. and Robertson, G.:** Ann. Rev. Med. 31 : 315, 1980.
 - 31) **Goldman, M. B., Luchins, D. and Robertson, G. L.:** N. Engl. J. Med. 318 : 397, 1988.
 - 32) **Emsley, R., Potgieter, A., Taljaard, F., Joubert, G. and Gledhill, R.:** Am. J. Psychiat. 146 : 250, 1989.
 - 33) **Block, L. H., Furrer, J., Locher, R. A., Siegenthaler, W. and Vetter, W.:** Klin. Wochenschr. 59 : 831, 1981.
 - 34) **Zerbe, R. L. and Robertson, G. L.:** N. Engl. J. Med. 305 : 1539, 1981.
 - 35) **Peterson, D. T. and Marshall, W. H.:** Ann. Intern. Med. 83 : 675, 1975.
 - 36) **Szczepańska-Sadowska, E., Sobocińska, J. and Sadowski, B.:** Am. J. Physiol. 242 : R372, 1982.
 - 37) **Raskind, M. A., Weitzman, R. E., Orenstein, H., Fisher, D. A. and Courtney, N.:** Biol. Psychiat. 13 : 385, 1978.
 - 38) **Dourish, C. T.:** Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiat. 7 : 487, 1983.
 - 39) **Smith, W. O. and Clark, M. L.:** Am. J. Psychiat. 137 : 1055, 1980.
 - 40) 第11回日本生物学的精神医学会抄録集. p 110, 1989.
 - 41) **Crow, T. J.:** TINS. 5 : 351, 1982.
 - 42) **Illowsky, B. P. and Kirch, D. G.:** Am. J. Psychiat. 145 : 675, 1988.
 - 43) **Sanger, D. J. and McCarthy, P. S.:** Psychopharmacology 74 : 217, 1981.
 - 44) **Vieweg, W. V. R., David, J. J., Rowe, W. T., Wampler, G. J., Burns, W. J. and Spradun, W. W.:** J. Nerv. Ment. Dis. 173 : 161, 1985.
 - 45) **Ripley, T. L., Milson, R. C. and Koczapski, A. B.:** Am. J. Psychiat. 146 : 102, 1989.